I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Oxlumo 94,5 mg / 0,5 ml süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml lahust sisaldab naatriumlumasiraani, mis vastab 189 mg lumasiraanile.

Üks viaal sisaldab 94,5 mg lumasiraani 0,5 ml-s.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Selge värvitu kuni kollane lahus (pH: ligikaudu 7; osmolaalsus: 240 kuni 360 mOsm/kg).

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Oxlumo on näidustatud 1. tüüpi primaarse hüperoksaluuria (PH1) raviks kõigis vanuserühmades.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja jälgima hüperoksaluuria ravis kogenud arst.

<u>Annustamine</u>

Oxlumot manustatakse subkutaanse süstena. Oxlumo soovitatav annus koosneb küllastusannustest, mis manustatakse üks kord kuus (3 annust), millele järgnevad alates ühe kuu möödumisest viimasest küllastusannusest säilitusannused, nagu näidatud tabelis 1. Annustamine põhineb kehakaalul.

Patsiendi annus (mg) ja ravimi maht (ml) tuleb arvutada järgmiselt.

Patsiendi kehakaal (kg) × annus (mg/kg) = manustatava ravimi üldkogus (mg).

Üldkogus (mg) jagatuna kontsentratsiooniga (189 mg/ml) = süstitava ravimi kogumaht (ml).

Tabel 1. Oxlumo kaalupõhine annustamisskeem

Kehakaal	Küllastusannus	Säilitusannus (alates ühe kuu möödumisest viimasest küllastusannusest)
all 10 kg	6 mg/kg üks kord kuus (3 annust)	3 mg/kg üks kord kuus alates ühe kuu möödumisest viimasest küllastusannusest
10 kg kuni < 20 kg	6 mg/kg üks kord kuus (3 annust)	6 mg/kg üks kord iga 3 kuu tagant (kvartaalselt) alates ühe kuu möödumisest viimasest küllastusannusest
20 kg ja rohkem	3 mg/kg üks kord kuus (3 annust)	3 mg/kg üks kord iga 3 kuu tagant (kvartaalselt) alates ühe kuu möödumisest viimasest küllastusannusest

Hemodialüüsi saavad patsiendid

Dialüüsi päevadel manustades tuleb manustada Oxlumot pärast hemodialüüsi.

Unustatud annus

Kui mõni annus hilineb või jääb vahele, tuleb ravim manustada nii kiiresti kui võimalik. Ette kirjutatud kuu- või kvartalipõhist annustamist tuleb jätkata viimati manustatud annusest.

Patsientide erirühmad

Eakad
≥ 65-aastastel patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Oxlumot ei ole maksakahjustusega patsientidel uuritud. Üldbilirubiini kontsentratsiooni ajutise tõusu korral (üldbilirubiin > 1,0…1,5 × normi ülempiir) ei ole annuse kohandamine vajalik. Mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientide ravimisel peab olema ettevaatlik (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel (eGFR < 90 ml/min/1,73 m²), sealhulgas lõppstaadiumis neeruhaigusega või dialüüsravi saavatel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Lõppstaadiumis neeruhaigusega ja dialüüsravi saavate patsientide kohta on andmeid piiratud hulgal ja nende patsientide ravimisel tuleb olla ettevaatlik (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Andmed alla 1-aastaste laste kohta on piiratud. Selliste patsientide ravimisel peab olema ettevaatlik (vt lõik 5.2).

Manustamisviis

Ainult subkutaanseks kasutamiseks.

See ravimpreparaat tarnitakse kasutusvalmis lahusena ühekordselt kasutatavas viaalis.

- Vajalik Oxlumo maht tuleb arvutada soovitatud kehakaalupõhise annuse põhjal, nagu näidatud tabelis 1.
- Kui annus on suurem kui 0,5 ml (94,5 mg), läheb vaja rohkem kui ühte viaali.
- Maksimaalne aktsepteeritav ühekordse süstimise maht on 1,5 ml. Annused, mille manustamiseks on vaja suuremat mahtu kui 1,5 ml, tuleb manustada mitme süstina (koguannus

jaotatakse võrdselt süstalde vahel, kusjuures iga süst sisaldab ligikaudu sama mahtu), et minimeerida süstemahust tingitud võimalikku ebamugavustunnet süstekohal.
- Vältida tuleb ravimpreparaadi sattumist nõelaotsale enne, kui nõel on naha all.
- Seda ravimpreparaati tuleb süstida subkutaanselt kõhupiirkonda, õlavarde või reide.
- Järgmiste süstide või annuste jaoks on soovitatav süstekohta vahetada.
- Ravimit ei tohi manustada armkoesse ega punetavatesse, põletikulistesse või paistes piirkondadesse.

Oxlumot peab manustama tervishoiutöötaja. Ravimpreparaadi juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Raske ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Raske või lõppstaadiumi neerupuudulikkus

Lumasiraaniga ravi suurendab plasma glükolaadi tasemeid, mis võib suurendada metaboolse atsidoosi riski või põhjustada olemasoleva metaboolse atsidoosi ägenemist raske või lõppstaadiumi neerupuudulikkusega patsientidel. Selliseid patsiente tuleb seetõttu jälgida metaboolse atsidoosi nähtude ja sümptomite suhtes.

Mõõdukas või raske maksakahjustus

Mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel võib efektiivsus väheneda. Sellistel patsientidel tuleb seetõttu efektiivsust jälgida (vt lõik 5.2).

Abiained (naatriumi sisaldus)

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi milliliitris, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kliinilisi uuringuid ravimite koostoimete kohta ei ole läbi viidud (vt lõik 5.2).

Samaaegne kasutus püridoksiiniga

Samaaegne kasutus püridoksiiniga ei mõjutanud oluliselt lumasiraani farmakodünaamikat ega farmakokineetikat.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Lumasiraani kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Ravimi kasutamist raseduse ajal võib kaaluda, võttes arvesse eeldatavat kasu naise tervisele ja võimalikke riske lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas lumasiraan eritub rinnapiima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/mittealustamine Oxlumoga tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Lumasiraani mõju kohta inimese viljakusele andmed puuduvad. Loomkatsetes ei tuvastatud mõjusid isas- või emasloomade viljakusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Oxlumo ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoime oli süstekoha reaktsioon (35%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Lumasiraaniga seotud kõrvaltoimed, mis on saadud kliinilistest uuringutest ja spontaansetest teatistest, on esitatud alltoodud tabelis. Kõrvaltoimed on kodeeritud eelisterminite põhiselt MedDRA organsüsteemi klasside kaupa. Kõrvaltoimete esinemissagedust väljendatakse vastavalt järgmistele kategooriatele: väga sage (≥ 1/10); sage (≥ 1/100 kuni < 1/10); aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100); harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000); väga harv (< 1/10 000); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 2. Kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus
Immuunsüsteemi häired	ülitundlikkus[a]	teadmata
Seedetrakti häired	kõhuvalu[b]	väga sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	süstekoha reaktsioonid[c]	väga sage

[a] Turuletulekujärgse kasutamise käigus teatatud kõrvaltoime.
[b] Siia hulka kuulub kõhuvalu, ülakõhuvalu, alakõhuvalu, ebamugavus kõhus, hellus kõhus.
[c] Siia hulka kuulub süstekoha reaktsioon, süstekoha erüteem, süstekoha valu, süstekoha kihelus, süstekoha paistetus, ebamugavus süstekohas, süstekoha värvuse muutus, süstekoha paksenemine, süstekoha kõvenemine, lööve süstekohas, nahaalune verevalum süstekohas, verevalum süstekohas ja naha ketendus.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Süstekoha reaktsioonid

Platseebokontrolliga avatud kliinilistes uuringutes teatati süstekoha reaktsioonidest 34-l patsiendil 98-st (34,7%). Kõige sagedamini teatatud sümptomid olid erüteem, turse, valu, hematoom, kihelus ja värvimuutus. Enamik süstekoha reaktsioone tekkisid manustamispäeval, < 2% süstekoha reaktsioonidest tekkis 5 päeva pärast manustamist või hiljem. Süstekoha reaktsioonid olid üldjuhul kerged, lahenesid kahe päeva jooksul ega põhjustanud ravi katkestamist ega lõpetamist.

Kõhuvalu

Platseebokontrolliga uuringus teatati kõhuvalust 1-l 13-st (7,7%) platseeboga ravitud patsiendist ja 4-l 26-st (15,4%) lumasiraaniga ravitud patsiendist. Platseebokontrolliga ja avatud kliinilistes uuringutes teatas kõhuvalust, sh üla- ja alakõhuvalu, ebamugavus või hellus kõhus, 16 patsienti 98-st (16,3%). Enamik kõrvaltoimetest on olnud kerged, mööduvad ja lahenenud ravita. Ükski ei põhjustanud ravi katkestamist.

Immunogeensus

Ravimivastased antikehad (ADA; *anti-drug-antibodies*) esinesid kliinilistes uuringutes 7-l 120-st (5,8%) Oxlumot saanud PH1-ga patsiendil ja tervel vabatahtlikul. ADA tiitrid olid madalad ja üldiselt mööduvad ning neil puudus mõju ravimi efektiivsusele, ohutusele, farmakokineetilisele või farmakodünaamilisele profiilile.

Pikaajaline ohutus

ILLUMINATE-A (uuringu kirjeldust vt allpool)
Ohutusprofiil avatud jätkuperioodil (ravi mediaankestus 55,0 kuud) oli kooskõlas lumasiraani uuringu platseebokontrolliga topeltpimedast uuringuperioodist teadaoleva ohutusprofiiliga.

Lapsed

Lumasiraani ohutusprofiil oli PH1-ga pediaatrilistel (vanuses 4 kuud kuni 17 aastat) ning täiskasvanud patsientidel sarnane.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt lisa V) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise korral on soovitatav patsienti jälgida vastavalt meditsiinilisele näidustusele kõrvaltoimete nähtude ja sümptomite suhtes ja alustada sobivat sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: erinevad seedekulglat ja ainevahetust mõjutavad ained, ATC-kood: A16AX18

Toimemehhanism

Lumasiraan on kaheahelaline väike interfereeriv ribonukleiinhape (siRNA), mis vähendab ensüümi glükolaatoksüdaas (GO) sisaldust, toimides RNA-interferentsi kaudu hepatotsüütides hüdroksühappe oksüdaas 1 (*HAO1*) geeni informatsiooni-ribonukleiinhappe (mRNA) vastu. Vähenenud ensüümi GO sisaldus vähendab saadaval glüoksülaadi hulka, mis on oksalaadi tootmise substraat. See toob kaasa oksalaadi sisalduse vähenemise uriinis ja plasmas, mis on PH1-ga patsientidel haigusilmingute peamine põhjus. Kuna ensüüm GO on metabolismirajas enne PH1 põhjustavat defitsiitset ensüümi nimega alaniin:glüoksülaadi aminotransferaas (AGT), on lumasiraani toimemehhanism sõltumatu haigust põhjustavast *AGXT*-geeni mutatsioonist.

Kliiniline efektiivsus

Lumasiraani efektiivsust uuriti randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga kliinilises uuringus 6-aastastel ja vanematel PH1-ga patsientidel (ILLUMINATE-A), ühes ühe ravirühmaga kliinilises uuringus alla 6-aastastel PH1-ga patsientidel (ILLUMINATE-B) ning ühes ühe ravirühmaga kliinilises uuringus PH1-ga lastel ja täiskasvanud patsientidel, kellel oli kaugelearenenud neeruhaigus, kaasa arvatud hemodialüüsi saavad patsiendid (ILLUMINATE-C).

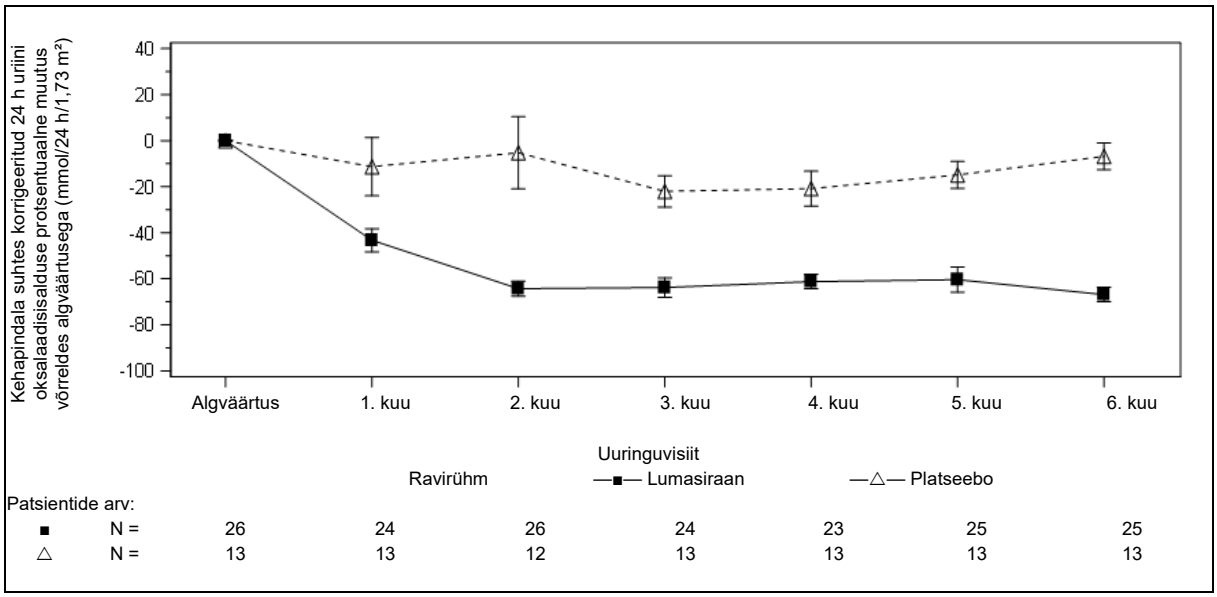
ILLUMINATE-A

Kokku randomiseeriti 39 PH1-ga patsienti suhtega 2 : 1 saama 6-kuulise topeltpimeda platseebokontrolliga perioodi jooksul lumasiraani subkutaanseid annuseid või platseebot. Uuringusse kaasati 6-aastased ja vanemad patsiendid, kelle glomerulaarfiltratsiooni hinnanguline kiirus (eGFR) oli ≥ 30 ml/min/1,73 m² ning neile manustati 3 mg/kg lumasiraani kolm küllastusannust või platseebot üks kord kuus, millele järgnes 3 mg/kg lumasiraani säilitusannuse või platseebo manustamine üks kord kvartalis (vt lõik 4.2). Pärast 6-kuulist topeltpimedat raviperioodi jätkati patsientidel, sh algselt platseebo rühma määratutel, jätkuperioodi, milles manustati lumasiraani kuni 54 kuu jooksul. Lumasiraani kasutati kokku 165,7 patsientaastat.

6-kuulise topeltpimeda platseebokontrolliga perioodi ajal said 26 patsienti lumasiraani ja 13 platseebot. Patsientide mediaanvanus esimese annuse ajal oli 14,9 aastat (vahemikus 6,1 kuni 61,0 aastat); 66,7% olid mehed ja 76,9% valged. Kehapindala suhtes korrigeeritud 24 h uriiniga eritatud oksalaadi mediaankogus uuringu alguses oli 1,72 mmol/24 h/1,73 m², ühekordse uriiniproovi oksalaadi/kreatiniini mediaansuhe uuringu alguses oli 0,21 mmol/mmol ning plasma oksalaadi mediaansisaldus uuringu alguses oli 13,1 µmol/l. Üldiselt oli 33,3%-l patsientidest normaalne neerufunktsioon (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²), 48,7%-l oli kerge neerukahjustus (eGFR 60 kuni < 90 ml/min/1,73 m²) ja 18%-l oli mõõdukas neerukahjustus (eGFR 30 kuni < 60 ml/min/1,73 m²). Uuringusse kaasatud patsientidest teatasid ravi alguses 84,6% varem esinenud sümptomaatilistest neerukivi juhtudest ja 53,8% teatasid varem diagnoositud nefrokaltsinoosist. Ravirühmad tasakaalustati uuringu alguses vanuse, uriini oksalaadisisalduse ja eGFR-i suhtes.

Esmane tulemusnäitaja oli kehapindala suhtes korrigeeritud ja uuringu 3. kuni 6. kuu keskmiste väärtuste põhjal arvutatud 24 h uriiniga eritatud oksalaadi protsentuaalne vähenemine uuringu algusega võrreldes. Lumasiraani seostati kehapindala suhtes korrigeeritud 24 h uriini oksalaadisisalduse statistiliselt olulise 65,4%-lise vähenemisega, mis võrreldes platseebo rühma 11,8%-lise vastava näitajaga tähendab 53,5%-list erinevust (95% usaldusvahemik: 44,8; 62,3; p < 0,0001). Kooskõlas esmase tulemusnäitajaga täheldati lumasiraani rühmas 6. kuul ühekordse uriiniproovi oksalaadi/kreatiniini suhte 60,5%-list vähenemist, samal ajal kui platseebo rühmas toimus 8,5%-line suurenemine. Lisaks vähenes lumasiraaniga ravitud patsientidel kehapindala suhtes korrigeeritud 24 h uriini oksalaadisisaldus kiiresti ja stabiilselt, nagu näidatud joonisel 1.

Joonis 1. ILLUMINATE-A: kehapindala suhtes korrigeeritud 24 h uriini oksalaadisisalduse protsentuaalne muutus võrreldes algväärtusega kuude kaupa (6-kuuline topeltpime platseebokontrolliga periood)



Lühendid: SEM (*standard error of mean*) = keskmise standardviga.
Tulemused on graafikul kujutatud keskmise (±SEM) protsentuaalse muutusena võrreldes algväärtusega.

6. kuul kehapindala suhtes korrigeeritud 24 h uriini oksalaadisisalduse normaalse või normilähedase (≤ 1,5 × normi ülempiir) väärtuse saavutanute osakaal lumasiraaniga ravitud patsientide seas oli suurem kui platseeboga ravitud patsientidel, nagu näidatud tabelis 3.

Tabel 3. ILLUMINATE-A: teisesed tulemusnäitajad 6-kuulise topeltpimeda platseebokontrolliga perioodi jooksul

Tulemusnäitajad	Lumasiraan (N = 26)	Platseebo (N = 13)	Ravi erinevus (95% CI)	p-väärtus
Patsientide osakaal, kelle 24 h uriini oksalaadisisaldus oli ULN‡ või alla selle	0,52 (0,31; 0,72)§	0 (0; 0,25)§	0,52 (0,23; 0,70)¶	0,001#
Patsientide osakaal, kelle 24 h uriini oksalaadisisaldus oli 1,5 × ULN‡ või alla selle	0,84 (0,64; 0,95)§	0 (0; 0,25)§	0,84 (0,55; 0,94)¶	< 0,0001#
Plasma oksalaadisisalduse protsentuaalne vähenemine võrreldes algväärtusega*Þ	39,8 (2,9)†	0,3 (4,3)†	39,5 (28,9; 50,1)	< 0,0001

Lühendid: ULN (*upper limit of normal*) = normi ülempiir; SEM = keskmise standardviga
Tulemused põhinevad vedelikkromatograafiaga tandemisse ühendatud massispektromeetria (LC-MS/MS) analüüsil.

* Hinnang põhineb 3., 4., 5. ja 6. kuu protsentuaalse vähenemise vähimruutude keskmisel, kasutades korduvate mõõtmistulemuste segamudelit.

† Vähimruutude keskmine (SEM).

‡ ULN = 0,514 mmol/24 h/1,73 m² kehapindala suhtes korrigeeritud 24 h uriini oksalaadisisalduse korral.

§ 95% CI põhineb Clopperi–Pearsoni täpsel usaldusvahemikul.

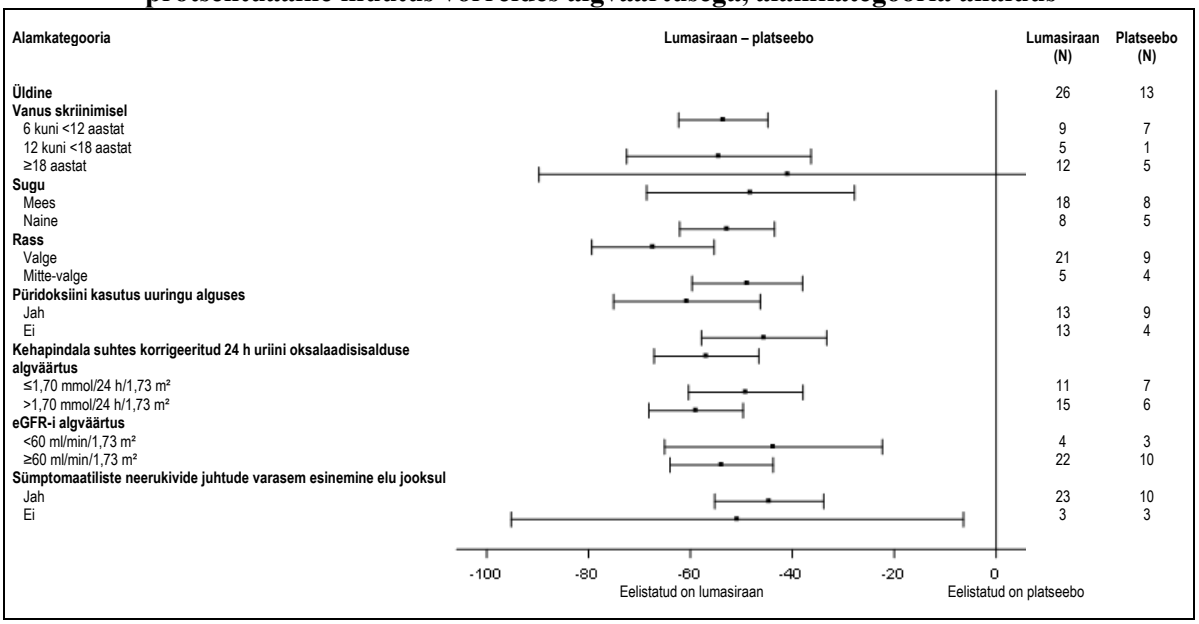
¶ Arvutatud, kasutades Newcombe'i meetodit, mis põhineb Wilsoni skooril.

\# p-väärtus põhineb Cochrani–Manteli–Haenszeli testil, mis stratifitseeriti kehapindala suhtes korrigeeritud (≤ 1,70 *vs.* > 1,70 mmol/24 h/1,73 m²) 24 h uriini oksalaadisisalduse algväärtuse järgi.

Þ Analüüsiti 23 lumasiraani ja 10 platseebot saanud patsiendil, kelle algväärtused võimaldasid vähenemist.

Kehapindala suhtes korrigeeritud 24 h uriini oksalaadisisalduse vähenemine algväärtuse suhtes oli lumasiraani saanud PH1-ga patsientidel platseeboga võrreldes sarnane kõigi eelnevalt kindlaksmääratud alamkategooriate lõikes, sh vanus, sugu, rass, neerukahjustus, püridoksiini (B_6 vitamiin) kasutus uuringu alguses ning sümptomaatiliste neerukivide juhtude varasem esinemine (joonis 2).

Joonis 2. ILLUMINATE-A: kehapindala suhtes korrigeeritud 24 h uriini oksalaadisisalduse protsentuaalne muutus võrreldes algväärtusega, alamkategooria analüüs



Topeltpimeda perioodi ajal täheldatud oksalaadisisalduse vähenemine püsis lumasiraaniga ravi jätkamisel kuni 60 kuud, sealhulgas uuringu jätkuperioodi jooksul. eGFR-i, neerukivide juhtumeid (teatatud juhtude arvuna inimaasta kohta) ja medullaarse nefrokaltsinoosi suhtes hinnati 6-kuulise topeltpimeda perioodi ja jätkuperioodide jooksul kokku kuni 60 kuud.

eGFR jäi patsientidel, kellele manustati lumasiraani, stabiilseks. Keskmine aastane muutus ravieelsega võrreldes oli kuni 60-kuulise ravi ajal lumasiraaniga -0,63 ml/min/1,73 m^2 aastas.

Neerukivide juhtude esinemissagedus inimaasta kohta lumasiraani ja platseebo rühma randomiseeritud patsientidel uuringus ILLUMINATE-A on esitatud tabelis 4.

Tabel 4. Neerukivide juhtude esinemissagedus inimaasta kohta lumasiraani ja platseebo rühmas

Periood	Lumasiraan Esinemissagedus (95% usaldusvahemik)	Platseebo Esinemissagedus (95% usaldusvahemik)
12 kuud enne nõusolekut	3,19 (2,57; 3,96)	0,54 (0,26; 1,13)
6-kuuline topeltpime periood	1,09 (0,63; 1,88)	0,66 (0,25; 1,76)

Jätkuperioodil kuni 60-kuulise avatud ravi ajal lumasiraaniga oli neerukivide juhtude esinemissagedus 0,49 ühe patsientaasta kohta ja neerukivide juhtusid ei olnud 53,8%-l patsientidest...
Neerude ultraheliuuringu tulemused medullaarse nefrokaltsinoosi suhtes alates 6 kuust ravieelsega võrreldes on esitatud tabelis 5.

Tabel 5. ILLUMINATE-A: medullaarse nefrokaltsinoosiga patsiendid 6. kuul topeltpimedal platseebokontrolliga perioodil ravieelsega võrreldes*

Ajapunkt	Ravi (n)	Paranemine	Muutuseta	Halvenemine
6. kuu	Lumasiraan (n = 22)	3	19	0
	Platseebo (n = 12)	0	11	1

* Hinnati patsiente, kellele oli tehtud neerude ultraheliuuring ravieelselt ja asjakohases ajapunktis.

Medullaarse nefrokaltsinoosi suhtes hinnati ainult osa uuringupopulatsioonist (nii enne ravi alustamist kui ka 54-kuulise jätkuperioodi lõpus hinnati 17 patsienti 26-st lumasiraani/lumasiraani saanust ja 6 patsienti 13-st platseebot/lumasiraani saanust). Selles alamrühmas ilmnes ajas üldine suundumus paranemisele.

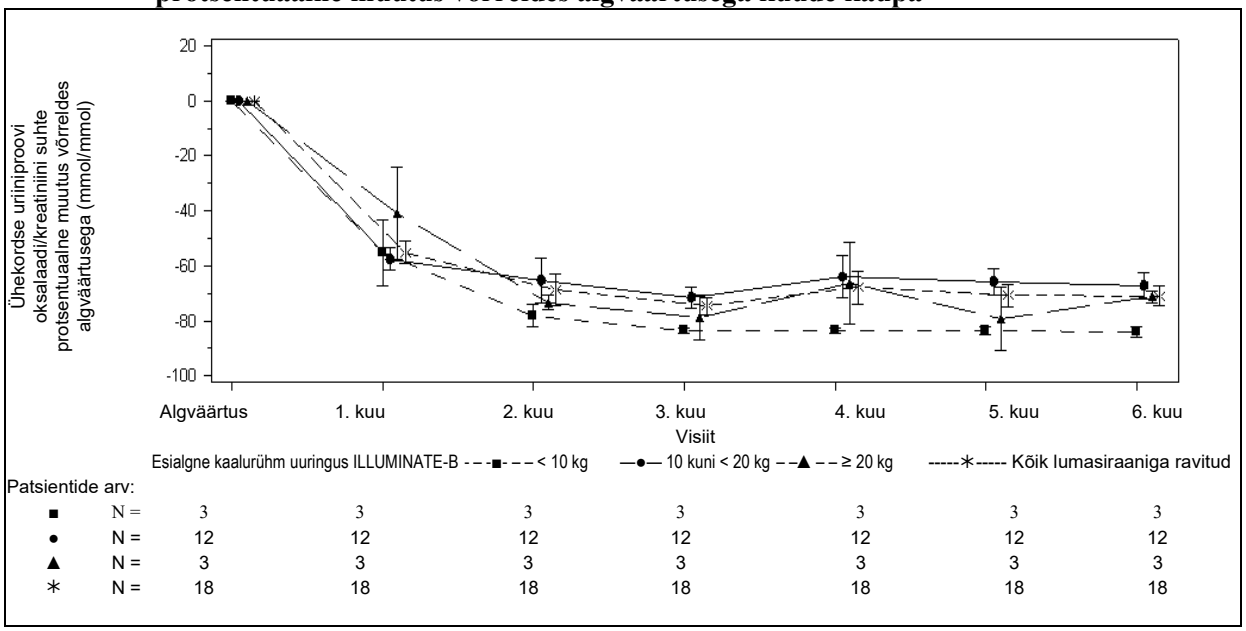
ILLUMINATE-B

Käimasolevasse mitmekeskuselisse ühe ravirühmaga uuringusse kaasati kokku 18 PH1-ga patsienti, keda raviti lumasiraaniga (ILLUMINATE-B). Uuringusse kaasati alla 6-aastased patsiendid, kelle seast 12 kuu vanuste ja vanemate patsientide eGFR oli > 45 ml/min/1,73 m^2 ja alla 12 kuu vanuste seerumi kreatiniin oli normaalne. 6 kuu põhianalüüsis kaalus 3 patsienti alla 10 kg, 12 patsienti 10 kg kuni 20 kg ja 3 patsienti 20 kg ning üle selle. Patsientide mediaanvanus esimese annuse ajal oli 51,4 kuud (vahemikus 4,0 kuni 74,0 kuud); 55,6% olid naissoost ja 88,9% valged. Ühekordse uriiniproovi oksalaadi/kreatiniini mediaansuhe ravi alguses oli 0,47 mmol/mmol.

6. kuul oli lumasiraaniga ravitud patsientide ühekordse uriiniproovi oksalaadi/kreatiniini suhe vähenenud algväärtusega võrreldes 72,0% (95% usaldusvahemik: 66,4; 77,5) (keskmine väärtus arvutati 3. kuust 6. kuuni), mis oli esmaseks tulemusnäitajaks. Lumasiraani seostati ühekordse uriiniproovi oksalaadi/kreatiniini suhte (joonis 3) kiire ja stabiilse langusega, mis oli sarnane kõikide

kaalujaotuste lõikes. Uriiniga eritatava oksalaadi hulga protsentuaalne vähenemine püsis ravi jätkamisel lumasiraaniga 12. kuuni ning oli kooskõlas uuringu ILLUMINATE-A andmetega.

Joonis 3. ILLUMINATE-B: ühekordse uriiniproovi oksalaadi/kreatiniini suhte protsentuaalne muutus võrreldes algväärtusega kuude kaupa



6. kuul saavutasid 9 patsienti 18-st ühekordse uriiniproovi oksalaadi/kreatiniini suhte normilähedase (≤ 1,5 × normi ülempiir) sisalduse, sh 1 patsient, kes saavutas normaalse sisalduse (≤ normi ülempiir). 12. kuul saavutasid 10 patsienti 18-st ühekordse uriiniproovi oksalaadi/kreatiniini suhte normilähedase (≤ 1,5 × normi ülempiir) sisalduse, sh 2 patsienti saavutasid normaalse sisalduse (≤ normi ülempiir).

Lisaks täheldati ravi algusest kuni 6. kuuni (keskmine 3. kuust 6. kuuni) keskmise plasma oksalaadisisalduse vähenemist 31,7% (95% usaldusvahemik: 23,9; 39,5). Esmasel analüüsiperioodil täheldatud plasma oksalaadisisalduste vähenemine püsis ravi jätkamisel lumasiraaniga. Annustamise jätkamisel püsis eGFR kõigil patsientidel stabiilne.

Neerukivide juhtude esinemissagedus inimaasta kohta 12-kuulisel perioodil enne nõusoleku andmist ja 6-kuulisel esmasel analüüsiperioodil olid vastavalt 0,24 (95% usaldusvahemik: 0,09; 0,63) ja 0,24 (95% usaldusvahemik: 0,06; 0,96). Juhtude esinemissagedus 6. kuust 12. kuuni oli 0,12 (95% usaldusvahemik: 0,02; 0,84).

Neerude ultraheliuuringu tulemused medullaarse nefrokaltsinoosi suhtes 6. ja 12. kuul ravieelsega võrreldes on esitatud tabelis 6.

Tabel 6. ILLUMINATE-B: medullaarse nefrokaltsinoosiga patsiendid 6. ja 12. kuul ravieelsega võrreldes*

Ajapunkt	Paranemine (n)	Muutuseta	Halvenemine
6. kuu (n = 18)	8	10	0
12. kuu (n = 17)	11	6	0

* Hinnati patsiente, kellele oli tehtud neerude ultraheliuuring ravieelselt ja asjakohases ajapunktis.

ILLUMINATE-C

Käimasolevasse mitmekeskuselisse ühe ravirühmaga uuringusse PH1 ja kaugelearenenud neeruhaigusega patsientidel (12-kuulistel ja vanematel patsientidel eGFR ≤ 45 ml/min/1,73 m^2 ja alla 12 kuu vanustel patsientidel seerumi kreatiniinisisalduse suurenemine) kaasati kokku 21 patsienti,

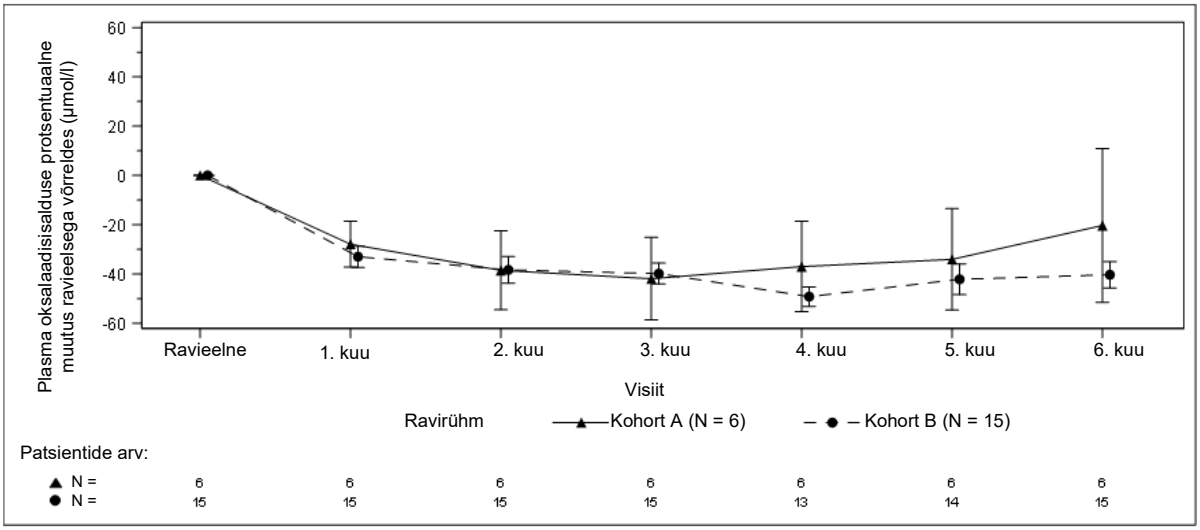
keda raviti lumasiraaniga, kaasa arvatud hemodialüüsi saavad patsiendid. Uuring ILLUMINATE-C hõlmab 2 kohorti: kohordis A on 6 patsienti, kes ei vajanud uuringusse kaasamise ajal dialüüsi, ja kohordis B on 15 patsienti, kes said stabiilse raviskeemiga hemodialüüsi. Patsiendid said soovitatava annustamisskeemiga lumasiraani kehakaalu põhjal (vt lõik 4.2).

Patsientide mediaanne vanus esimese annuse saamisel oli 8,9 aastat (vahemikus 0 kuni 59 aastat), 57,1% olid meessoost ja 76,2% valgenahalised. Kohordis A oli patsientide mediaanne plasma oksalaadisisaldus 57,94 µmol/l. Kohordis B oli patsientide mediaanne plasma oksalaadisisaldus 103,65 µmol/l.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli kohordis A (N = 6) plasma oksalaadisisalduse protsentuaalne muutus ravieelselt tasemelt 6. kuuni (3. kuni 6. kuu keskmine) ja kohordis B (N = 15) dialüüsieelse plasma oksalaadisisalduse protsentuaalne muutus ravieelselt tasemelt 6. kuuni (3. kuni 6. kuu keskmine).

6-kuulisel esmasel analüüsiperioodil vähenes mõlemas kohordis patsientide plasma oksalaadisisaldus juba 1. kuul. Kohordis A oli plasma oksalaadisisalduse protsentuaalne muutus ravieelselt tasemelt 6. kuuni (3. kuni 6. kuu keskmine) vähimruutude keskmiste vahe -33,3% (95% usaldusvahemik: -81,82; 15,16) ja kohordis B oli vähimruutude keskmiste vahe -42,4% (95% usaldusvahemik: -50,71; -34,15).

Joonis 4. ILLUMINATE-C: plasma oksalaadisisalduse protsentuaalne muutus ravieelsega võrreldes (µmol/l) esmase analüüsiperioodi igal visiidil



Tulemused on esitatud keskmise (±SEM) protsentuaalse muutusena ravieelsega võrreldes.
Lühendid: SEM = keskmise standardviga.
Kohordil A määratletakse ravieelset taset kõigi enne esimest lumasiraani annust kogutud plasma oksalaadi proovide keskmisena; kohordil B määratletakse ravieelset taset nelja viimase enne esimest lumasiraani annust kogutud dialüüsieelse plasma oksalaadi proovi keskmisena. Kohordis B kasutatakse ainult dialüüsieelseid proove.

Kohordis A oli keskmine (standardhälve) ravieelne eGFR 19,85 (9,6) ml/min/1,73 m^2 ja 6. kuul 16,43 (9,8) ml/min/1,73 m^2.

Neerukivide juhtude esinemissagedus inimaasta kohta 12 kuu jooksul kohordis A enne nõusoleku andmist ja 6-kuulisel esmase analüüsi perioodil olid vastavalt 3,20 (95% usaldusvahemik: 1,96; 5,22) ja 1,48 (95% usaldusvahemik: 0,55; 3,92).

<u>Lapsed</u>

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Oxlumoga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta hüperoksaluuria korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast subkutaanset manustamist imendub lumasiraan kiiresti ja maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamiseks kuluv mediaanaeg (vahemik) (t_{max}) on 4,0 (0,5 kuni 12,0) tundi. PH1-ga lastel ja täiskasvanutel kehakaaluga ≥ 20 kg oli lumasiraani maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) ja kontsentratsioonikõvera alune pindala lumasiraani soovitatava annuse 3 mg/kg manustamise hetkest kuni viimase annustamisjärgse mõõdetava kontsentratsioonini ($AUC_{0–last}$) vastavalt 529 (205 kuni 1130) ng/ml ja 7400 (2890 kuni 10 700) ng·h/ml. Alla 20 kg kaaluvatel lastel olid lumasiraani C_{max} ja $AUC_{0–last}$ pärast lumasiraani soovitatavat annust 6 mg/kg vastavalt 912 (523 kuni 1760) ja 7960 (5920 kuni 13 300). Lumasiraani kontsentratsioon olid annustamisjärgselt mõõdetav 24…48 tunni jooksul.

Jaotumine

Tervete täiskasvanute plasmaproovides on lumasiraani valkudega seonduvus kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide juures mõõdukas kuni suur (77 kuni 85%). PH1-ga täiskasvanud patsiendi puhul on lumasiraani hinnanguline näiline keskne jaotusruumala ($V_{d/F}$) populatsioonis 4,9 l. Lumasiraan jaotub pärast subkutaanset annustamist peamiselt maksa.

Biotransformatsioon

Lumasiraani metaboliseeritakse endo- ja eksonukleaaside abil lühemateks oligonukleotiideks. *In vitro* uuringud näitavad, et lumasiraan ei metaboliseeru CYP450 ensüümide abil.

Eritumine

Lumasiraan eritub plasmast peamiselt maksa haaramise teel ning tervetelt täiskasvanud uuritavatelt ja PH1-ga > 6-aastastelt patsientidelt saadud koondandmete põhjal oli uriinis lumasiraanina määratav ainult 7 kuni 26% manustatud annusest. Lumasiraani keskmine (%CV) terminaalne poolväärtusaeg plasmas on 5,2 (47,0%) tundi. Hinnanguline plasmakliirens populatsioonis oli tüüpilisel 70 kg täiskasvanul 26,5 l/h. Lumasiraani keskmine neerukliirens oli väike ja jäi PH1-ga pediaatrilistel ja täiskasvanud patsientidel vahemikku 2,0 kuni 3,4 l/h.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Lumasiraani farmakokineetika oli pärast ühekordseid subkutaanseid annuseid vahemikus 0,3 kuni 6 mg/kg ning korduvaid annuseid 1 ja 3 mg/kg üks kord kuus või 3 mg/kg üks kord kvartalis lineaarne kuni kergelt mittelineaarne ning ajast sõltumatu. Korduval üks kord kuus või kvartalis manustamisel ei esine lumasiraani kuhjumist plasmas.

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Lumasiraani plasmakontsentratsioon ei peegelda lumasiraani farmakodünaamilise toime ulatust ega kestust. Lumasiraani kiire ja suunatud maksa haaramine toob kaasa plasmakontsentratsiooni kiire languse. Maksas on lumasiraanil pikk poolväärtusaeg, mille tulemusena püsib ravimi farmakodünaamiline toime igakuise või kvartaalse annustamisintervalli jooksul.

Koostoimed

In vitro uuringud näitavad, et lumasiraan ei ole tsütokroomi P450 (CYP) ensüümide substraat ega inhibiitor. Lumasiraani puhul ei ole oodata CYP-ensüümide inhibeerimist ega indutseerimist ega ravimitransporterite aktiivsuste mõjutamist.

Patsientide erirühmad

Eakad patsiendid

≥ 65-aastastel patsientidel ei ole uuringuid tehtud. Vanus ei olnud lumasiraani farmakokineetikas oluline kaasmuutuja.

Sugu ja rass

Kliinilistes uuringutes ei esinenud soost või rassist tingitud erinevusi lumasiraani plasma ekspositsioonis ega farmakodünaamikas.

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole uuringuid tehtud (vt lõik 4.2). Kerge ja mööduva üldbilirubiini sisalduse suurenemisega (üldbilirubiin > 1,0 kuni 1,5 × normi ülempiir) patsientide kohta olemasolevad piiratud farmakokineetilised andmed näitasid lumasiraani võrreldavat plasma ekspositsiooni ja sarnast farmakodünaamikat nagu normaalse maksafunktsiooniga patsientidel. Avaldatud kirjandus näitab maksakahjustusega patsientidel asialoglükoproteiini retseptorite, st lumasiraani omastamise eest vastutavate retseptorite, madalamat ekspressiooni maksas. Mittekliinilised andmed näitavad, et see ei pruugi mõjutada terapeutiliste annuste korral maksas omastamist ega farmakodünaamikat. Nende andmete kliiniline tähtsus on teadmata.

Neerukahjustus

Kerge neerukahjustusega (eGFR 60 kuni < 90 ml/min/1,73 m²) patsientidel ja normaalse neerufunktsiooniga patsientidel (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²) oli lumasiraani plasma ekspositsioon võrreldav. Mõõduka neerukahjustusega (eGFR 30 kuni < 60 ml/min/1,73 m²) patsientidel ja normaalse neerufunktsiooniga patsientidel oli C_{max} sarnane; AUC oli piiratud andmete alusel 25% suurem. Raske neerukahjustusega (eGFR 15 kuni < 30 ml/min/1,73 m²), lõppstaadiumis neerupuudulikkusega (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) ja dialüüsravi saavatel patsientidel täheldati sama kehakaalu kategooria korral mööduvat 1,8 kuni 3,6 korda suuremat C_{max}-i ja 1,6 kuni 3,1 korda suuremat $AUC_{0–viimane}$ väärtust (vt lõik 5.2). Need suurenemised olid ajutised, sest plasmakontsentratsioonid vähenevad 24…48 tunni jooksul tuvastuspiirist väiksemaks, sarnaselt neerukahjustuseta patsientidele (vt lõik 5.2 „Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed“). Farmakodünaamika oli neerukahjustusega patsientidel (eGFR < 90 ml/min/1,73 m²), sealhulgas lõppstaadiumis neerupuudulikkusega (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) või dialüüsravi saavatel patsientidel sarnane farmakodünaamikaga normaalse neerufunktsiooniga patsientidel (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²) (vt lõik 4.2).

Lapsed

Andmed alla 1-aastaste laste kohta on piiratud. < 20 kg kaaluvatel lastel oli lumasiraani C_{max} 2 korda suurem nominaalsest suurema 6 mg/kg annuse ja suurema imendumiskiiruse tõttu. Lumasiraani farmakodünaamika oli pediaatrilistel patsientidel (vanuses 4 kuud kuni 17 aastat) ja täiskasvanutel võrreldav hoolimata mööduvast suuremast plasmakontsentratsioonist < 20 kg lastel, kuna lumasiraani jaotub kiirelt ja peamiselt maksa.

Kehakaal

Soovitatavate annustamisskeemide korral saadi < 20 kg kaaluvatel lastel kuni 2 korda suurem C_{max}, samas kui AUC oli kõigi uuritud kehakaalude (6,2…110 kg) korral sarnane.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Rottidel, kuid mitte ahvidel, täheldati mikroskoopilisi muutusi maksas (nt hepatotsellulaarne vakuolisatsioon, mitoos ja karüomegaalia), millega kaasnesid plasma fibrinogeenisisalduse vähenemine ja muud muutused laborianalüüsides. Selle näiva närilisespetsiifilisuse põhjus pole teada ja tähtsus inimestele jääb ebaselgeks.

Lumasiraan ei tekitanud isastele ega emastele rottidele ühtki fertiilsuse ega pre- ja postnataalse arenguga seotud kõrvaltoimet. Rottide ja küülikute embrüofetaalse arengu uuringutes täheldati luustikuanomaaliaid, kuid seda inimese terapeutilise ekspositsiooniga võrreldes kordades suurema ekspositsiooni juures. Täheldatavat ebasoodsat toimet mitteavaldav tase (NOAEL; *no observed adverse event level*) oli ligikaudu 20…70 korda suurem (üks kord kuus manustamise korral).

Annusevahemikku määrav toksilisuse uuring vastsündinud rottidel ei näidanud areneva roti tundlikkuse suurenemist ei lumasiraani toksikoloogiliste ega farmakoloogiliste toimete suhtes inimese terapeutilise ekspositsiooniga võrreldes 2 korda suurema ekspositsiooni korral (üks kord kuus manustamise korral).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)
Fosforhape (pH reguleerimiseks)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

Pärast viaali esmast avamist tuleb ravim kohe ära kasutada.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Fluoropolümeerkattega kummist punnkorgi, alumiiniumsulguri ja eemaldatava kattekorgiga klaasviaal. Iga viaal sisaldab 0,5 ml süstelahust.

Pakendis on üks viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

See ravim on kasutusvalmis ja ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Ainult subkutaanseks kasutamiseks.

- Enne manustamist pange valmis pakendis mittesisalduvad manustamiseks vajalikud vahendid: steriilne süstal (0,3 ml, 1 ml või 3 ml), 18 G nõel ning 25 G kuni 31 G nõel.
- Vajalik Oxlumo maht tuleb arvutada soovitatud kehakaalupõhise annuse alusel (vt lõik 4.2).

- Oxlumo viaalist väljatõmbamiseks tuleb kasutada 18 G nõela. Viaali tuleb hoida püstiasendis väikese nurga all kallutatult ja nõela kaldserv peab olema suunatud allapoole.
- Alla 0,3 ml mahtude puhul on soovitatav kasutada steriilset 0,3 ml süstalt.
- Ravimit tuleb manustada subkutaanseks süstimiseks ette nähtud steriilse nõelaga suurusega 25 kuni 31 G ja pikkusega 13 mm või 16 mm.
- Märkus. Seda ravimit ei tohi suruda 25 G kuni 31 G nõela sisse.
- Süstlaid, ülekandenõelu ja süstenõelu tohib kasutada vaid ühe korra.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1496/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19. november 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
https://www.ema.europa.eu.

II LISA

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Holland

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:
- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Oxlumo 94,5 mg / 0,5 ml süstelahus
lumasiraan

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks ml lahust sisaldab naatriumlumasiraani, mis vastab 189 mg lumasiraanile.

Üks viaal sisaldab 94,5 mg lumasiraani 0,5 ml-s.

3. ABIAINED

Abiained:
Naatriumhüdroksiid
Fosforhape
Süstevesi
Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

süstelahus
94,5 mg / 0,5 ml
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.
Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1496/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Oxlumo

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

VIAALI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Oxlumo 94,5 mg / 0,5 ml süstelahus
lumasiraan

2. MANUSTAMISVIIS

Subkutaanne

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

94,5 mg / 0,5 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Oxlumo 94,5 mg / 0,5 ml süstelahus
Lumasiraan

▼Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Oxlumo ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Oxlumo kasutamist
3. Kuidas Oxlumot manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Oxlumot säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Oxlumo ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Oxlumo

Oxlumo sisaldab toimeainet lumasiraan.

Milleks Oxlumot kasutatakse

Oxlumot kasutatakse 1. tüüpi primaarse hüperoksaluuria (PH1) raviks igas vanuses täiskasvanutel ja lastel.

Mis haigus on PH1

PH1 on harv haigus, mille korral toodab maks liiga palju ainet nimega oksalaat. Teie neerud eemaldavad oksalaadi kehast ja see eritub uriiniga. PH1-ga inimestel võib liigne oksalaat neerudesse kuhjuda ja tekitada neerukive või neerude talitlusvõime vähenemist. Ladestunud oksalaat võib kahjustada ka teisi kehaosi, nagu silmad, süda, nahk ja luud. Seda nimetatakse oksaloosiks.

Kuidas Oxlumo toimib

Oxlumo toimeaine lumasiraan vähendab maksas toodetava ensüümi glükolaatoksüdaasi kogust. Glükolaatoksüdaas on üks oksalaadi tootmises osalev ensüüm. Selle ensüümi sisalduse vähendamise kaudu toodetakse maksas vähem oksalaati ja seeläbi väheneb ka oksalaadi sisaldus uriinis ning veres. See võib aidata haiguse mõjusid vähendada.

2. Mida on vaja teada enne Oxlumo kasutamist

Oxlumot ei tohi kasutada

- kui olete lumasiraani või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes tugevalt allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne selle ravimi saamist pidage nõu oma arstiga.

Kui teil on raske neerukahjustus, võib arst teid jälgida metaboolse atsidoosi (happe kogunemise organismis) nähtude suhtes.

Muud ravimid ja Oxlumo

Teatage oma arstile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Rasedus

Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või meditsiiniõega. Teie arst otsustab, kas peaksite Oxlumot võtma, pärast seda, kui on kaalunud eeldatavat kasu teie tervisele ja ohtusid teie sündimata lapsele.

Imetamine

See ravim võib erituda rinnapiima ja võib mõjutada teie last. Kui te imetate, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Arst aitab teil otsustada, kas katkestada rinnaga toitmine või ravi.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

See ravim tõenäoliselt ei mõjuta autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

Oxlumo sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi milliliitris, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Oxlumot manustatakse

Kui palju Oxlumot manustatakse

Arst selgitab välja, kui palju ravimit teile manustada. Annus sõltub teie kehakaalust. Arst muudab teie annust, kui teie kehakaal muutub.

Esimesed annused (küllastusannused) manustatakse üks kord kuus 3 annusena. Seejärel, alates ühe kuu möödumisest viimasest küllastusannusest, hakkate saama säilitusannuseid.

<u>Kehakaal alla 10 kg</u>
- Küllastusannused: 6 mg kehakaalu iga kg kohta, mida manustatakse üks kord kuus (3 annust).
- Säilitusannus: 3 mg kehakaalu iga kg kohta, mida manustatakse üks kord kuus alates ühe kuu möödumisest viimasest küllastusannusest.

Kehakaal 10 kg kuni 20 kg
- Küllastusannused: 6 mg kehakaalu iga kg kohta, mida manustatakse üks kord kuus (3 annust).
- Säilitusannus: 6 mg kehakaalu iga kg kohta, mida manustatakse üks kord 3 kuu tagant alates ühe kuu möödumisest viimasest küllastusannusest.

Kehakaal 20 kg või rohkem
- Küllastusannused: 3 mg kehakaalu iga kg kohta, mida manustatakse üks kord kuus (3 annust).
- Säilitusannus: 3 mg kehakaalu iga kg kohta, mida manustatakse üks kord 3 kuu tagant alates ühe kuu möödumisest viimasest küllastusannusest.

Kuidas Oxlumot manustatakse

Seda ravimit manustab teile arst või meditsiiniõde.
- Seda süstitakse naha alla (subkutaanselt) kõhupiirkonda või mõnel juhul õlavarde või reide. Igal süstimiskorral valitakse süstimiseks uus koht.
- Sõltuvalt annusest võib olla vaja teha rohkem kui üks nahaalune süst.
- Arst või meditsiiniõde ei tee süsti piirkonda, kus on arm, punetus, põletik või turse.

Kui teile manustatakse Oxlumot rohkem, kui ette nähtud

Ebatõenäolisel juhul, kui arst või meditsiiniõde manustab teile liiga palju ravimit (süstib üledoosi), kontrollivad nad teid kõrvaltoimete osas.

Kui Oxlumo annus jääb vahele

Kui Oxlumo annus jääb vahele, pidage esimesel võimalusel nõu arsti või meditsiiniõega, millal manustada järgmine annus.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Oxlumo kasutamisel võivad tekkida järgmised kõrvaltoimed.

Väga sage: võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st
- Punetus, valu, sügelus, turse, ebamugavustunne, värvuse muutus, tuntav tükk, kõvastumine, lööve, nahaalused verevalumid või naha ketendus süstekohas (süstekoha reaktsioonid)
- Kõhuvalu või ebamugavus kõhus (kõhupiirkonna valu)

Teadmata: esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel
- Teatud tüüpi allergiline reaktsioon (ülitundlikkus) – sümptomiteks on näiteks lööve, kurguärritus ja silmade vesisus.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Oxlumot säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaalil pärast EXP-d. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravim on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks. Pärast viaali avamist tuleb ravim kohe ära kasutada.

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Arst või meditsiiniõde hävitab kõik ravimid, mida enam ei kasutata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Oxlumo sisaldab

- Toimeaine on lumasiraan.
- Iga viaal sisaldab naatriumlumasiraani koguses, mis vastab 94,5 mg lumasiraanile.
- Teised koostisosad on süstevesi, naatriumhüdroksiid ja fosforhape (vt lõik 2 „Oxlumo sisaldab naatriumi“).

Kuidas Oxlumo välja näeb ja pakendi sisu

See ravim on selge värvitu kuni kollane lahus nahaaluseks (subkutaanseks) süstimiseks.

Iga pakend sisaldab ühte ühekordselt kasutatavat viaali, mis sisaldab 0,5 ml lahust.

Müügiloa hoidja ja tootja

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Holland

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien
Alnylam Netherlands B.V.
Tél/Tel: 0800 81 443 (+32 234 208 71)
medinfo@alnylam.com

Luxembourg/Luxemburg
Alnylam Netherlands B.V.
Tél/Tel: 80085235 (+352 203 014 48)
medinfo@alnylam.com

България
Genesis Pharma Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 969 3227
medinfo@genesispharmagroup.com

Lietuva
Medison Pharma Lithuania UAB
Tel: +31 20 369 7861
medinfo.lithuania@medisonpharma.com

Česká republika
Medison Pharma s.r.o.
Tel: +31 20 369 7861
medinfo.czechia@medisonpharma.com

Magyarország
Medison Pharma Hungary Kft
Tel: +31 20 369 7861
medinfo.hungary@medisonpharma.com

Danmark
Alnylam Sweden AB
Tlf: 433 105 15 (+45 787 453 01)
medinfo@alnylam.com

Deutschland
Alnylam Germany GmbH
Tel.: 08002569526 (+49 8920190112)
medinfo@alnylam.com

Eesti
Medison Pharma Estonia OÜ
Tel: +31 20 369 7861
medinfo.estonia@medisonpharma.com

Ελλάδα
ΓΕΝΕΣΙΣ ΦΑΡΜΑ Α.Ε
Τηλ: +30 210 87 71 500
medinfo@genesispharmagroup.com

España
Alnylam Pharmaceuticals Spain SL
Tel: 900810212 (+34 910603753)
medinfo@alnylam.com

France
Alnylam France SAS
Tél: 0805542656 (+33 187650921)
medinfo@alnylam.com

Hrvatska
Genesis Pharma Adriatic d.o.o
Tel: +385 1 5530 011
medinfo@genesispharmagroup.com

Ireland
Alnylam Netherlands B.V.
Tel: 1800 924260 (+353 818 882213)
medinfo@alnylam.com

Ísland
Alnylam Netherlands B.V.
Sími: +31 20 369 7861
medinfo@alnylam.com

Italia
Alnylam Italy S.r.l.
Tel: 800 90 25 37 (+39 02 89 73 22 91)
medinfo@alnylam.com

Κύπρος
Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: +357 22765715
medinfo@genesispharmagroup.com

Malta
Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Tel: +357 22765715
medinfo@genesispharmagroup.com

Nederland
Alnylam Netherlands B.V.
Tel: 08002820025 (+31 203697861)
medinfo@alnylam.com

Norge
Alnylam Sweden AB
Tlf: 800 544 00 (+472 1405 657)
medinfo@alnylam.com

Österreich
Alnylam Austria GmbH
Tel: 0800070339 (+43 720 778 072)
medinfo@alnylam.com

Polska
Medison Pharma Sp. z o.o.
Tel: +31 20 369 7861
medinfo.poland@medisonpharma.com

Portugal
Alnylam Portugal
Tel: 707201512 (+351 21 269 8539)
medinfo@alnylam.com

România
Genesis Biopharma Romania SRL
Tel: +40 21 403 4074
medinfo@genesispharmagroup.com

Slovenija
Genesis Biopharma SL d.o.o
Tel: +386 1 292 70 90
medinfo@genesispharmagroup.com

Slovenská republika
Medison Pharma s.r.o.
Tel: +31 20 369 7861
medinfo.slovakia@medisonpharma.com

Suomi/Finland
Alnylam Sweden AB
Puh/Tel: 0800 417 452 (+358 942 727 020)
medinfo@alnylam.com

Sverige
Alnylam Sweden AB
Tel: 020109162 (+46 842002641)
medinfo@alnylam.com

Latvija
Medison Pharma Latvia SIA
Tel: +31 20 369 7861
medinfo.latvia@medisonpharma.com

Infoleht on viimati uuendatud .

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: https://www.ema.europa.eu.

<----------->

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Kasutusjuhend

Ainult subkutaanseks kasutamiseks.

- Pange valmis pakendis mittesisalduvad manustamiseks vajalikud vahendid: steriilne süstal (0,3 ml, 1 ml või 3 ml), 18 G nõel ning 25 G kuni 31 G nõel.
- Arvutage vajalik Oxlumo kogus soovitatud kehakaalupõhise annuse järgi. Kui annus on üle 0,5 ml, peate kasutama rohkem kui üht viaali. Maksimaalne ühe süstega manustatav annus on 1,5 ml. Kui vaja on manustada üle 1,5 ml, võib olla vaja teha rohkem kui üks subkutaanne süste.
- Oxlumo viaalist väljatõmbamiseks hoidke viaali püstiasendis või kallutage väikese nurga all ja veenduge, et nõela kaldserv oleks suunatud allapoole.
- Suunake nõel ja süstal otse üles ja koputage õrnalt süstlale, et mullid liiguksid üles. Kui mullid on süstla ülaosas, suruge mullide eemaldamiseks kolbi kergelt ülespoole. Kontrollige, et süstlas on õige kogus ravimit.
- Manustage ravimit subkutaanseks süstimiseks ette nähtud steriilse nõelaga suurusega 25–31 G ja pikkusega 13 mm või 16 mm. Alla 0,3 ml mahtude puhul on soovitatav kasutada steriilset 0,3 ml süstalt.
- Märkus. Ärge täitke 25 G kuni 31 G nõela ravimiga. Kasutades 0,3 ml (insuliini)süstlaid, ärge suruge mulli süstlast välja.
- Süstida võib kõhupiirkonda, õlavartesse või reitesse. Süstekohti on vaja vahetada. Ärge manustage armkoesse ega punetavasse, põletikulisse ja turses nahka.
- Märkus. Subkutaansel süstimisel kõhupiirkonda vältige 2,0 cm diameetriga ala naba ümber.
- Puhastage süstekoht alkoholiga immutatud vatitupsuga ja oodake, kuni piirkond täielikult kuivab.
- Kasutage õiget süstimistehnikat. Ärge süstige veeni ega lihasesse.
- Sisestage nõel täisnurga all (90 kraadi), et manustada ravim täpselt naha alla. Õhukese nahaaluskoega patsientidel tuleb nõel sisestada 45-kraadise nurga all.
- Naha läbistamise hetkel ärge suruge kolbi alla. Kui nõel on viidud naha alla, vabastage nahavolt ning manustage annus aeglaselt ja ühtlaselt. Kui ravim on manustatud, oodake vähemalt 5 sekundit enne nõela nahast väljatõmbamist. Vajutage vajadusel süstekohale õrnalt marli- või vatitups. Ärge pange nõela kattekorki tagasi.
- Märkus. Ärge aspireerige pärast nõela sisestamist, et vältida kudede kahjustust, hematoomi ja nahaalust verevalumit.
- Kui ühe Oxlumo annuse jaoks on vaja rohkem kui ühte süsti, peavad süstekohad olema üksteisest vähemalt 2 cm kaugusel.
- Kasutage viaali ainult üks kord. Pärast manustamist hävitage viaali jäänud kasutamata ravim vastavalt kohalikele nõuetele.
- Kasutage süstlaid, ülekandenõelu ja süstlanõelu ainult üks kord. Kasutatud süstlad ja nõelad hävitage vastavalt kohalikele nõuetele.